

R₃
) : R₁, アルコキシまたはヒドロキシアルキル
R₄

これらの化合物は公知または新規の化合物であり、特公昭48-31114号公報、米国特許第3,686,186号、J. Pharmaco - Ed. Sc. 32 212~219(1977)またはJ. Med. Chem. 19 1315~1324(1976)に示された方法に準じて製造することができる。その例を次に示す。

例 1

1'-シクロヘキシルメチル-スビロ(イソクロマン-3,4'-ビペリジン)-1-オン(式I : W=H, X=OO, Y=O, Z=OH₂, R₁=シクロヘキシルメチル, R₂=R₃=H)の製造:

2.9のN-メチル-0-トルアミドを無水テトラヒドロフラン70mlにとかし、窒素ガス気流中、氷冷下に1.5%のn-ブチルリチウム-ヘキサン溶液2.2mlを徐々に滴下して加え、室温で40分間攪拌した。この中に2.4gの1'-シクロヘキシルメチル-4-ビペリドンを無

- 3 -

ルバモイルベンジル)シクロヘキサンールの結晶(融点180~181.5°C)3.0gを得た。この化合物2.5gをテトラリン50ml中で180~200°Cで6時間加熱したのち、減圧下にてトライヒドロフラン70mlにとかし、窒素ガス気流中、氷冷下に1.5%のn-ブチルリチウム-ヘキサン溶液2.2mlを徐々に滴下して加え、室温で40分間攪拌した。この中に2.4gの1'-シクロヘキシルメチル-4-ビペリドンを無

例 3

4-エトキシカルボニル-1'-ベンジル-スビロ(イソクロマン-3,4'-ビペリジン)-1-オン(式I : W=H, X=OO, Y=O, Z=OHCOOC₂H₅, R₁=ベンジル, R₂=R₃=H)の製造:

3.1gの1'-ベンジル-4-ビペリドンと5.1gのホモフタール酸ジエチルエステルを50mlの無水ベンゼンにとかし、この中に0.5gの50%水素化ナトリウムを50mlの無水ベンゼンにとかした溶液を徐々に滴下する。室温で3時間攪拌したのち、減圧下にベンゼンを留去し、残渣をイオン交換樹脂IR-120

- 5 -

特開昭55-143980(2)

水エーテル50mlに溶かした溶液を氷冷下に滴下して加え、2時間攪拌したのち、反応液に10%塩酸を加えて塩基性物質を抽出した。水層を分取し、2.0%水酸化ナトリウムでpHを1.0に調節し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルを留去した残渣を濃硫酸8mlと50%酢酸水溶液32mlの中に入れ、2時間加熱した。反応後、2.0%水酸化ナトリウムでpHを1.0に調節しエーテルで抽出、エーテルを留去した残渣をシクロヘキサンより再結晶すると融点112~113°Cの針状晶1.1gが得られた。

例 2

1'-ベンジル-スビロ(イソクロマン-3,4'-シクロヘキサン)-1-オン(式I : W=OH, X=OO, Y=O, Z=OH₂, R₁=ベンジル, R₂=R₃=H)の製造:

6.45gのN-メチル-オルト-トルアミドに9gの4-ベンジルシクロヘキサンノンを用い例1と同様にn-ブチルリチウムで反応させた。その結果、4-ベンジル-1-(2-メチルカ

- 4 -

用いて分離精製した。その結果、1-ベンジル-4-(α-エトキシカルボニル-2-カルボキシ)ベンジル-3-ビペリデン4.42gが得られた。このものを無水酢酸20ml、酢酸10mlおよび無水酢酸ナトリウム1gとともに10時間加熱還流後、反応液を2.0%水酸化ナトリウムでpHを1.0に調節し、酢酸エチルで抽出、酢酸エチルを留去した残渣は油状物である。そこでよく乾燥後、無水ベンゼンに溶かし乾燥塩化水素ガスを通じて塩酸塩の結晶としたのち、エタノールアセトンの混合溶媒より再結晶した。収量1.1g、融点195~197°C(分解)。

例 4

1'-エチル-スビロ((2H)-3,4-ジヒドロベンゾ-1,3-オキサジン-2,4'-ビペリジン)-4-オン(式I : W=H, X=OO, Y=HH, Z=O, R₁=エチル, R₂=R₃=H)の製造:

3gのサリチルアミドと3.7gの1-エチ

- 6 -

チル-4-ビペリドンをソクスレー装置に入れ
てクロロホルム100mlにとかし、このものに
トルエンスルホン酸5.1gを加えて加熱還流さ
せた。円筒濾紙には無水硫酸マグネシウムを入
れて水分を吸収させながら5時間反応させたの
ち、減圧下にクロロホルムを留去した。残渣に
10%水酸化ナトリウムを加え、アルカリ性と
し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水洗、
乾燥後、酢酸エチルを留去し、残渣をベンゼン
石油エーテル混液より再結晶すると融点153
~154°C結晶4.9gが得られた。

例5

1'-ベンジル-スピロ(クロマン-4,4'-ビ
ペリジン)-4-オン(式Ⅰ:W=H, X=00,
Y=OH₂, Z=O, R₁=ベンジル, R₂=R₃=H)の
製造:

5.9gのオルト-ハイドロキシアセトフェノン
と6.9gの1-ベンジル-4-ビペリドンを無
水メタノール50mlにとかし、これに2.62g
のピロリジンを加えて窒素気流中8時間加熱還

- 7 -

ビペリジンがほとんど定量的に得られた。この
ものの4.9gに無水ジオキサン10mlを加えてと
かし、ベラホルムアルデヒド5.9gを加えてのち
乾燥塩化水素ガスを通じながら5時間加熱還流
した。反応後、20%水酸化ナトリウムでpH
を1.0に調節しエーテル抽出し、エーテル残渣
を無水ベンゼンにとかしてのち、乾燥塩化水素
を通じて塩酸塩として結晶化させた。融点285
~290°C(分解)の目的物2.1gが得られた。

例6

1'-ベンジル-スピロ(イソクロマン-4,4'-
ビペリジン)-1-オン(式Ⅱ:W=H, X=00,
Y=0, Z=OH₂, R₁=ベンジル, R₂=R₃=
H)の製造:

1'-ベンジル-スピロ(イソクロマン-4,4'-
ビペリジン)3.2gを酢酸30mlにとかし、
酢酸5.0ml、水1.0mlに4.4gの無水クローム
酸をとかした溶液の中に30~35°Cで滴下し
た。2時間攪拌したのち、イソプロピルアルコ
ールを滴下して過剰のクローム酸を消耗させ、

残渣を濃縮後、残渣をベンゼン-シ
クロヘキサン混液より再結晶を行なうと、融点
91~93°Cの1'-ベンジル-スピロ(クロマ
ン-2,4'-ビペリジン)-4-オンが9.25g
得られた。

例6

1'-ベンジル-スピロ(イソクロマン-4,4'-
ビペリジン)(式Ⅲ:W=H, X=0H₂, Y=0,
Z=OH₂, R₁=ベンジル, R₂=R₃=H)の製造:

4-シアノ-4-フェニル-1-ベンジルビ
ペリジン5.5gにメタノール12mlおよび過
硫酸6gを加え、封管中140°Cに2.5時間加熱
した。反応後、水および20%水酸化ナトリウ
ム溶液を加えpHを1.0に調節してエーテルで
抽出した。エーテルを留去すると融点94~
95°Cのメチル-1-ベンジル-4-フェニル
ビペリジン-4-カルボキシレート3.3gが得
られた。このものを常法によりエーテル中水素
化リチウムアルミニウムで還元すると1-ベン
ジル-4-ハイドロキシメチル-4-フェニル

- 8 -

減圧下に溶媒を留去した。残渣に20%水酸化
ナトリウムを加えてpHを1.0に調節し、酢酸
エチルで抽出し、酢酸エチルを留去した残渣を
無水ベンゼン中乾燥塩化水素を通じて塩酸塩と
した。融点265~285°C(分解)の目的物
1.2gが得られた。

例8

7-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-1'-
ブエニル-スピロ(イソクロマン-4,4'-ビ
ペリジン)(式Ⅳ:W=H, X=0H₂, Y=0, Z=OH₂,
R₁=ブエニル, R₂=6-メトキシ, R₃=
7-ヒドロキシメチル)の製造:

ナトリウムアミド3.2gと2-クロルエチル
ビニルエーテル88.0mlを乾燥ベンゼン400
mlに加えて冰浴下IC攪拌しながら5-メトキシ
シアン化ベンジル55.0mlを徐々に滴下する。
滴下後3時間加熱還流する。冷却後反応液をベ
ンゼンで抽出し、次いでベンゼンを留去すると
沸点190~202°C(0.18~0.3mmHg)の
油状の3-メトキシ-α,α-ビス(β-ビニル

- 10 -

オキシエチル)フエニルアセトニトリル 8.6.0
タが得られた。このものの 8.5.0 タを 1.5 % 塩
酸 5.0 ml に加え 30 分間加熱し、反応後、酢
酸エチルで抽出し、酢酸エチルを留去し、残渣
をジクロロメタンから再結晶すると融点 7.9 ~
8.1 °C の無色針状晶として α,α -ビス(β -ヒ
ドロキシエチル) - 3 - メトキシフェニルアセ
トニトリル 3.9.7 タが得られた。このものの
3.9.0 タにジエチルアニリン 7.9.0 タを加え、
冷却下攪拌しながら塩化チオニル 7.9.0 タを滴
下する。滴下後 8.0 °C に 30 分間加熱し、その後エーテルで抽出し、エーテルを留去して得た
残渣を減圧蒸留にかけ、沸点 1.9.5 ~ 1.9.8 °C
(0.12 mmHg) の留分を集め。このものをメ
タノールより結晶化させ、融点 3.3 ~ 3.5 °C の
 α,α -ビス(β -クロロエチル) - 3 - メト
キシフェニルアセトニトリル 3.8.6 タが得られ
た。このものの 1.8.0 タにフエネチルアミン
3.2.0 タを加え 1.6.0 °C に 1.5 時間加熱する。
反応液に水を加え、水層をエーテルで洗浄して

- 11 -

エーテル可溶部を除く。次いで水層に 2.0 % 水
酸化ナトリウム溶液を加えて塩基性とし、これ
をエーテルで抽出する。エーテル留去後残渣を
メタノールから再結晶し、融点 5.3.5 ~ 5.5 °C
の結晶として 4 - シアノ - 4 - (3 - メトキシ
フェニル) - 1 - フエネチルビペリジン 1.2.1
タが得られた。このものの 1.2.0 タに無水メタ
ノール 2.4.0 タと濃硫酸 1.2.0 タを加え、封管
中 1.4.0 °C で 2.5 時間反応させる。冷却後エー
テルで抽出し、エーテルを留去すると融点 4.6
~ 4.8 °C の 4 - (3 - メトキシフェニル) - 1
- フエネチルビペリジン - 4 - カルボン酸メチ
ルエステル 7.8 タが得られた。

このものの 6.1 タを無水エーテル 1.0.0 ml に
溶かし、水素化リチウムアルミニウム 1.0 タを
無水エーテル 6.0 ml に溶かしたものの中に冷却
下滴下して加えた。次いで室温で 1.5 時間反応
させた後過剰の水素化リチウムアルミニウムを
水で分解し、1.0 % 水酸化ナトリウムを加えて
エーテルで抽出する。エーテルを留去して得た

- 12 -

残渣をシクロヘキサンより再結晶すると、融点
1.0.6 ~ 1.0.7 °C の結晶として 4 - ヒドロキシ
メチル - 4 - (3 - メトキシフェニル) - 1 -
フエネチルビペリジン 4.4 タが得られた。

このものの 3.0 タを無水テトラヒドロフラン
2.0 ml に溶かし、バラホルムアルデヒド 2 タを
加え、氷冷下に攪拌しながら乾燥塩化水素ガス
を 9 時間通した。さらにバラホルムアルデヒド
1.5 タを追加し、4 時間反応させた後 2.0 % 水
酸化ナトリウムを加えて塩基性としてエーテル
で抽出する。エーテル留去後残渣は常法により
塩酸塩とし、アセトン - エタノールより再結晶
すると、融点 2.6.4 ~ 2.6.8 °C (分解) の結晶
として目的物 1.5 タが得られた。

同様にして製造した化合物と融点を表 1 に示
す。

表 1 :

化合物 番号	式	W	X	Y	Z	R ₁	R ₂	R ₃	融点 (°C)
1	I	H	OH ₂	O	OH ₂ (n-1)	メチル	H	H	245-262(HO ₂)
2	"	"	OO	"	"	エーテル	"	"	262-271(HO ₂)
3	"	"	"	"	"	iso-エーテル	"	"	193-221(d)
4	"	"	"	"	"	エーテル	"	"	220-241(HO ₂)
5	"	"	"	"	"	エオクチル	"	"	182-219(d)
6	"	"	"	"	"	エーデシル	"	"	182-219(d)
7	"	"	"	"	"	アリル	"	"	226-230(HO ₂)
8	"	"	"	"	"	シクロヘキシル	"	"	270-275(HO ₂)
9	"	"	"	"	"	シクロヘキサ	"	"	112-113
10	"	"	"	"	"	フェニル	"	"	159
11	"	"	"	"	"	ベンジル	"	"	281-285(HO ₂)
12	"	"	"	"	"	フェネチル	"	"	249-253(HO ₂)
13	"	"	"	"	"	3-フェニル	"	"	262-271(HO ₂)
14	"	"	"	HOOCCH ₂	OH ₂ (n-1)	ベンジル	"	"	195-197(HO ₂)
15	"	OH	"	OH ₂	(n-1)	"	"	"	91.5
16	"	H	"	OH ₂	(n-1)	O	"	"	91-93
17	"	"	"	"	"	エーテル	"	"	油状
18	"	"	"	NH	"	エーテル	"	"	153-154
19	"	"	"	"	S	ベンジル	"	"	177-178
20	"	"	"	NH	"	"	"	"	268
21	"	"	"	O	OH ₂ (n-1)	"	"	"	265-285(HO ₂)
22	"	"	"	"	"	フエネチル	"	"	104
23	"	"	OH ₂	"	"	ベンジル	"	"	285-299(HO ₂)
24	"	"	"	"	"	フエネチル	"	"	290-295(HO ₂)
25	"	"	OO	"	"	6-OHCH ₂	7-H	H	264-268(HO ₂)
26	"	"	"	n-O	"	ベンジル	"	"	101-102 230-258(HO ₂)

(HO₂) は 塩酸塩 を意味する

- 13 -

および被動性皮膚アナフィラキシー（P.A.A.）抑制作用（*in vivo*）を検討し、併せてシニルツ・デイル（Schmitz-Dale）反応抑制作用についても検討した。

1) ヒスタミン遊離抑制作用

ラット分離肥溝細胞よりのヒスタミン遊離の抑制：

体重200～350gのWistar系ラットの頭部を強打して失神させた後、総頸動脈より出血致死させ、95%O₂+5%CO₂を吹き込んだ生理的塩溶液（以下PS溶液）1.5mlを腹腔内に注入し、2分間穏やかに腹壁をマッサージした。その後、腹壁に小切開を加えて腹水を回収し、4°Cで500 rpm 5分間遠沈した。沈渣を氷冷したPS溶液に懸濁させ、同じ条件で遠沈した。沈渣中の肥溝細胞を適量のPS溶液に懸濁させ実験に供した。

肥溝細胞（1～2×10⁶個）を浮遊させたPS溶液を遠沈管に1.9mlずつ入れ、37°Cの恒温槽中で5分間インキュベートした。

- 16 -

- 15 -

その後、二つのグループに分け、一方を対照とし、もう一方のグループの肥溝細胞浮遊液には、化合物48/80 (Wellcome Reagents Ltd, Brit. J. Pharmacol. (1951), 6, 499; 0.5～5μg/ml) 0.1mlを添加して、更に37°Cで15分間インキュベートした。対照には、PS溶液0.1mlを加え同様にインキュベートした。その後、遠沈管を氷冷して反応を停止させ、4°C 1500 rpm で10分間遠沈して上清を分離し、沈渣には新鮮なPS溶液2mlを加えて細胞を浮遊させた。その上清および細胞の浮遊液いずれにも1M塩酸0.05mlを加え、沸騰水浴中に5分間浸漬し検体とした。被検薬物の化合物48/80によるヒスタミン遊離に対する抑制作用を調べる実験では、ブレインキュベーションを終わった後に種々の濃度の被検薬物をPS溶液に添加して15分間作用させ、その後化合物48/80を前と同様に作用させてその効果を検討した。対照群には化合物48/80を

作用せず、それ以外は全く同様に操作し、上清および沈渣中に含まれるヒスタミン量測定のための検体を作つた。

ヒスタミンの定量はShoreの螢光定量法

(J. Pharmac. exp. Ther. 127 182～186 (1959))に準じて行なつた。即ち、検液2mlに1N水酸化ナトリウム溶液0.4mlおよび1%O-タルアルデヒド溶液0.1mlを加えて攪拌し、室温で4分間反応させた後、2Mクエン酸0.2mlを加えて反応を停止させ、励起波長560nm、発光波長440nmで発光強度を測定し、別に作成した検量線より検体のヒスタミン濃度を求めた。検量線は、ヒスタミン定量に際して毎回作成した。

ヒスタミン遊離率は、次式により算出した。

$$\text{ヒスタミン遊離率} = \frac{H_r}{H_r + H_p} \times 100$$

H_r: 上清に遊離したヒスタミン量

H_p: 沈渣に残存したヒスタミン量

被検薬物を作用させた群のヒスタミン遊離

- 17 -

- 18 -

表3：ヒスタミン遊離抑制作用

(50%抑制濃度注)

化合物	濃度 (10^{-4} mole/l)
M14	6.2
M2	5.2
M9	5.4
M11	5.8
M12	6.0
M13	6.8
M21	2
M22	2.9
M23	6.7
M24	2.6
M19	3.2

注：1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 濃度の化合物48/80が促進するヒスタミンの遊離を50%抑制するためには要した各化合物の濃度

2) P O A 抑制作用：

Z. Ovare の方法 (Progr. Allergy 5 459)

- 20 -

抑制率は、次式により算出した。

$$\text{抑制率} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

A : 化合物48/80単独作用時のヒスタミン遊離率

B : 被検薬物を前処置し、化合物48/80を作用させた際のヒスタミン遊離率

このようにして得られたヒスタミン遊離抑制作用を表2および表3に示す。

表2：ヒスタミン遊離抑制作用

化合物	濃度 mole/l	抑制率 %
M19	2×10^{-4}	19
	5×10^{-4}	80
M26	10^{-3}	84
	2×10^{-5}	3
M1	5×10^{-5}	14
	10^{-4}	23
	10^{-5}	3
M24	2×10^{-5}	27
	5×10^{-5}	96
	10^{-4}	100
	10^{-5}	3

- 19 -

(1958) を基本として検討した。すなわち、卵白アルブミン1mgを百日咳菌 (*B. pertussis*) 浮遊液 ($2 \times 10^{10}/\text{ml}$) 1 mlに懸滴しモルモット (Hartley系) の腹腔内に注射して感作をした。注射後2週目にモルモットから抗血清を採取し、凍結保存しておく。尚、この抗血清にはレアギン様抗体が含まれることを免疫学的に確認をした。次に凍結保存していた抗血清0.1mlを解凍後ラット (Wister系) に皮内投与し、更に4時間30分後に卵白アルブミンとエバンス・ブルーとを静脈内投与した (1%卵白アルブミン0.25ml/100g体重および2%エバンス・ブルー0.25ml/100g体重)。更にその30分後にラットを出血致死させ、皮膚内に漏出したエバンス・ブルーを0.05% Na_2SO_4 -アセトン (3:7%) 混液に24時間浸漬して抽出し、分光光学的 (620nm) に定量した。被験化合物の抑制作用をみる場合には、ラットに抗原 (卵白アルブミン) を投与する30分前に被

験化合物を5mg/kg (生食水に溶解) 静脈内投与し、漏出色素量を定量し、対照 (生食水のみを投与したラット) と比較し、その抑制率を求めた。結果を表4に示す。

表4：P O A 抑制作用

化合物 (5mg/kg)	P O A 抑制率 (%)
M19	47.6
M1	59.2
M24	36.9

3) シュルツ・デイル反応抑制作用 (J. Pharmacol. Exptl. Therap. 154: 1910 (1960); ibid. 167 (1913)) :

卵白アルブミン1mgを百日咳菌浮遊液 ($2 \times 10^{10}/\text{cc}$) 1 ccに懸滴し、モルモットの腹腔内に注射して感作した。注射後2週目にモルモットを出血致死させ、腸管を摘出し、マグヌス (Magnum) 装置に懸垂し、被験化合物 (M1, M19, M24) を加えた後抗原を添加し腸管の収縮を記録する。被験化合物を

- 21 -

- 22 -

抑制による抗アレルギー作用を有効に利用するためには予防的に経口投与するのが適している。剤型としては一般に使用されている医薬に使用可能な增量剤、賦形剤、結合剤その他と適宜混合剤し、散剤、錠剤、カプセル剤、シロップ等にして用いることができる。また、特殊な投与法としては粉末または溶液、懸濁液として吸引させることも考えられる。

添加しない場合(対照)の抗原による腸管の収縮と比較したところ各化合物は完全に収縮を抑制した。

また抗原添加によって腸管が最大に収縮した時点で被験化合物を添加した場合の効果も検討したが、腸管の収縮は急速に弛緩した。

本発明のスピロ化合物は優れた抗アレルギー作用を有するが毒性は低く、急性毒性値(LD₅₀)はマウス腹腔内投与で、例えば化合物No1が320mg/kg以上、化合物No1が120.5mg/kg、化合物No2が190.3mg/kgであつた。

本発明によりスピロ化合物を用いていわゆる即時型またはI型アレルギー例えば気管支喘息またはアレルギー性鼻炎を予防乃至治療するには投与量として10mg/日乃至5g/日の範囲が適当であるが、経口投与においては50~2000mg/日を1~4回に分けて投与するので充分と考えられる。静脈内投与も可能でありその際はより少量でよいが、化学伝達物質遊離

第1頁の続き

⑤Int. Cl. ³	識別記号	府内整理番号
(C 07 D 491/107 221/00 311/00)		
(C 07 D 491/107 209/00 221/00)		
(C 07 D 498/10 221/00 265/00)		
(C 07 D 513/10 221/00 279/00)		
(C 07 D 471/10 221/00 239/00)		

⑦発明者 田坂賢二
岡山市万倍146-11